

51

Int. CL 2:

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

C 07 D 405/06

A 01 N 5/00

Document FP25

Appl. No. 10/573,066

Behördeneigentum

11

Offenlegungsschrift 25 51 560

21

Aktenzeichen:

P 25 51 560.0

22

Anmeldetag:

17. 11. 75

43

Offenlegungstag:

20. 5. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

18. 11. 74 USA 524587

9. 10. 75 USA 620989

54

Bezeichnung:

1-(β -Aryl)-äthyl-1H-1,2,4-triazolketale und ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und fungizide Mittel und pflanzenwuchsregulierende Mittel

71

Anmelder:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (Belgien)

74

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72

Erfinder:

Reet, Gustaaf van, Tessenderlo; Heeres, Jan, Vosselaar; Wals, Lourens, Turnhout (Belgien)

DT 25 51 560 A1

5. 76 609 821/1003

22

COPY

43

u.Z.: L 490 (Hi/Vo/kä)

17. November 1975

Case: JAB 169

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Beerse, Belgien

" 1-(β -Aryl)-äthyl-1H-1,2,4-triazolketale und ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und fungizide Mittel und pflanzenwuchsregulierende Mittel "

Priorität: 18. November 1974, V.St.A., Nr. 524 587
9. Oktober 1975, V.St.A., Nr. 620 989

Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Aus der US-PS 3 575 999 sind 1-(β -Aryl)-äthylimidazolketale bekannt, die gegenüber Bakterien und Pilzen wirksam sind. Auch sind verschiedene Triazolderivate bekannt, die fungizide oder pflanzenwuchsregelnde Eigenschaften aufweisen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Triazolderivate unterscheiden sich von den entsprechenden bekannten Verbindungen unter anderem durch die an eines der Stickstoffatome des Triazolrings gebundene Seitenkette. Ähnliche Triazolderivate sind auch aus der niederländischen Patentanmeldung 69.13 028 sowie aus

609821/1003

COPY

Fr. 2.200.012, Derwent Week V25, Pharm., S. 7, bekannt.

Spezielle Beispiele für unverzweigte oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen sind die Methyl-, Äthyl-, 1-Methyläthyl-, Propyl-, 1,1-Dimethyläthyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl- und Decylgruppe.

Spezielle Beispiele für unverzweigte oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, 1-Methyläthyl-, Butyl-, 1,1-Dimethyläthyl-, Pentyl- und Hexylgruppe.

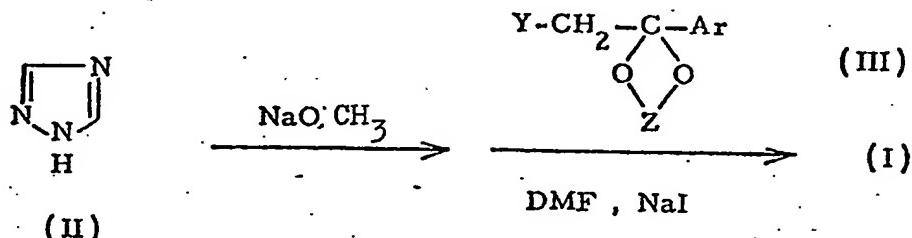
Spezielle Beispiele für Halogenatome sind das Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatom.

Die erfindungsgemäß hergestellten Ketale der allgemeinen Formel I werden leicht aus 1H-1,2,4-Triazol der Formel II hergestellt, wobei dieses zunächst durch Umsetzen mit beispielsweise einem Alkalimetallalkoxid, vorzugsweise mit Natriummethoxid, in ein Metallsalz überführt wird. Dieses Metallsalz wird anschließend mit einem Halogenid der allgemeinen Formel III umgesetzt, in der Y vorzugsweise ein Bromatom darstellt. Die Umsetzung des 1H-1,2,4-triazols mit einem Halogenid der allgemeinen Formel III erfolgt vorzugsweise in einem organischen inerten polaren Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Acetonitril und Benzonitril. Derartige Lösungsmittel können auch in Kombination mit anderen organischen inerten Lösungsmitteln, wie Benzol, Methylbenzol und Dimethylbenzol, eingesetzt

werden. Bedeutet Y in der allgemeinen Formel III ein Brom- oder Chloratom, so ist zur Durchführung der Umsetzung die Zugabe eines Alkalimetalljodids, insbesondere von Natrium- oder Kaliumjodid, bevorzugt. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise bei höherer Temperatur, insbesondere bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Das erhaltene Ketal der allgemeinen Formel I wird in üblicher Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gegebenenfalls in üblicher Weise gereinigt, beispielsweise durch Kristallisieren, Extrahieren, Digerieren oder Chromatographieren.

Die vorgenannte Umsetzung wird durch die nachfolgende Formelgleichung erläutert:



Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I kann in das entsprechende Salz mit einer Säure überführt werden, beispielsweise durch Umsetzen mit einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Thiocyanäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Säure, wie Essigsäure, Propionsäure, Hydroxyessigsäure, α -Hydroxypropionsäure, 2-Oxopropionsäure, Oxalsäure, Propandicarbonsäure, 1,4-Butandicarbonsäure, Z-2-Butendicarbonsäure,

E-2-Butendicarbonsäure, 2-Hydroxy-1,4-butandicarbonsäure, 2,3-Dihydroxy-1,4-butandicarbonsäure, 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarbonsäure, Benzoesäure, 3-Phenylpropencarbonsäure, α -Hydroxybenzolessigsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure, α -Hydroxybenzolessäure, 4-Amino-2-hydroxybenzolessäure, 2-Phenoxybenzolessäure und 2-Acetoxybenzolessäure. Die erhaltenen Salze mit Säuren können in üblicher Weise durch Umsetzen mit einer freien Base, beispielsweise mit Natrium- oder Kaliumhydroxid, in die entsprechenden freien Basen überführt werden.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III sind verschiedentlich bekannt und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Derartige Verbindungen, in denen Z die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)-$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ bedeutet, sowie ihre Herstellung sind in der US-PS 3 575 999 beschrieben. Im allgemeinen werden die Verbindungen der allgemeinen Formel III durch Katalysieren eines entsprechenden Ketons der allgemeinen Formel IV

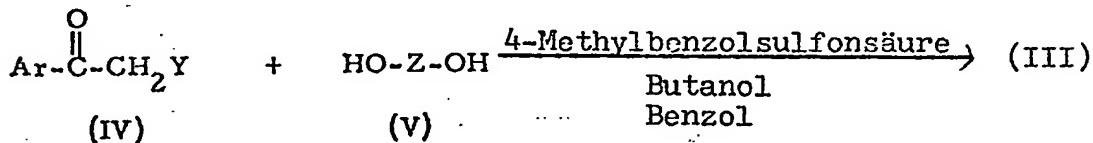


in der Ar und Y die vorstehende Bedeutung haben, mit einem entsprechenden Diol der allgemeinen Formel V



in der Z die vorstehende Bedeutung hat, erhalten, wobei die Umsetzung in üblicher Weise erfolgt (vgl. Synthesis, Bd. 1 (1974), S. 23).

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die beiden Reaktionspartner zusammen mehrere Stunden in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Methylbenzol und Dimethylbenzol, oder in einem gesättigten Kohlenwasserstoff, wie Cyclohexan, und in Anwesenheit einer starken Säure, wie 4-Methylbenzolsulfonsäure, unter Rückfluß erhitzt. Um das gebildete Wasser azeotrop abzutrennen, wird zusätzlich ein weiteres organisches Lösungsmittel, vorzugsweise ein einfacher Alkohol, wie Äthanol, Propanol, Butanol und Pentanol, eingesetzt. Die Umsetzung wird durch nachfolgende Formelgleichung erläutert.



Die Ketone der allgemeinen Formel IV sind bekannt und können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

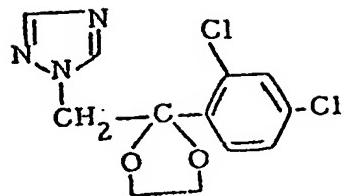
Aus der allgemeinen Formel I ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen und deshalb in Form stereochemisch verschiedener optischer Isomeren vorliegen. Liegt beispielsweise in der 4-Stellung des Dioxolan-Gerüsts ein Alkylrest vor, sind das Kohlenstoffatom, an das der Alkylrest gebunden ist, und das Kohlenstoffatom in der 2-Stellung des Dioxolan-Gerüsts asymmetrisch. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen optischen Isomeren können in üblicher Weise isoliert werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze mit Säuren sind wertvoll zur Bekämpfung bestimmter Pilze und Bakterien. Dabei können diese Verbindungen zur Behandlung von Pflanzen, Tieren und Menschen eingesetzt werden, die jeweils durch Einwirkung pathogener Mikroorganismen erkrankt sind.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen stellen wertvolle Fungizide zur Verwendung in der Landwirtschaft dar. Sie sind gegenüber einer Vielzahl von Pilzen sehr wirksam, beispielsweise gegenüber solchen Pilzen, die bei verschiedenen Pflanzenarten zur Bildung von pulverförmigem Schimmel führen, wie Erysiphe graminis, Erysiphe polygoni, Erysiphe cichoracearum, Erysiphe polyphaga, Podosphaera leuchotricha, Sphaerotheca pannosa, Sphaerotheca mors-uvae und Uncinula necator, sowie gegenüber anderen Pilzen, wie Venturia inaequalis, Colletotrichum lindemuthianum, Fusarium oxysporum, Alternaria tenuis, Thielaviopsis basicola, Helminthosporium gramineum und Penicillium digitatum.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind sowohl hinsichtlich ihrer prophylaktischen als auch ihrer therapeutischen Wirkung wertvoll. Die Wirkung dieser Verbindungen gegenüber phytopathogenen Pilzen wird durch nachfolgende Versuche erläutert.

In mehreren dieser Versuche wird 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazol der Formel I-a



(I-a)

eingesetzt.

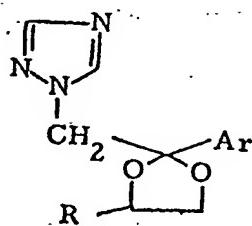
A. Prophylaktische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gegenüber *Erysiphe cichoracearum* auf Gurken durch Behandlung der Blätter.

10 Tage alte Gurkenpflanzen werden mit jeweils 250, 100 oder die 10 ppm der/zu untersuchende Verbindung enthaltenden wäßrigen Lösung besprüht. Zum Vergleich bleiben einige dieser Pflanzen unbehandelt. Nach dem Trocknen der Pflanzen werden auf sie durch leichtes Reiben mit einem mit *Erysiphe cichoracearum* stark infizierten Blatt Sporen dieses Pilzes übertragen.

15 Tage nach dieser künstlichen Infektion wird der Grad der Pilzbildung durch Zählen der Fleckenzahl pro Pflanze beurteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt, wobei die angegebenen Werte jeweils Mittelwerte von zwei Pflanzen darstellen.

Tabelle I

Eingesetzte
Verbindungen:



(IIa)

Ar	R	Base oder Salz	Beurteilung		
			250 ppm	100 ppm	10 ppm
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	Base	-	0	0
C ₆ H ₅	H	Base	-	3	-
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Base	0	-	-
3-Cl-C ₆ H ₄	H	Base	-	2	-
2-Cl-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	-	0	-
4-Br-C ₆ H ₄	H	Base	0	-	-
2-Br-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	-	2	-
3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	1	-	-
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
4-F-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
4-Cl-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂ .H ₂ O	-	0	-
2-Naphthyl	H	(COOH) ₂	0	-	-
2,5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	0	-
4-CN-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	3	-
2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	1	-	-
2-Thienyl	H	(COOH) ₂	-	2	-
2-Fluorenyl	H	Base	0	-	-
5-Cl-2-thienyl	H	Base	-	2	-

Tabelle I - Fortsetzung

Ar	R	Base oder Salz	Beurteilung		
			250 ppm	100 ppm	10 ppm
3-Br, 4-CH ₃ -C ₆ H ₃	H	Base	0	-	-
2-CH ₃ , 4-Br-C ₆ H ₃	H	Base	-	2	-
2-CH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	H	Base	0	-	-
3-Br-C ₆ H ₄	H	Base	2	-	-
4-I-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
3, 5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	2	-
2, 3-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	0	-	-
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	base	1	-	-
2, 4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	1	-
2, 4, 5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	H	(COOH) ₂	0	-	-
2-Cl, 4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	2	-
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	HNO ₃	0	-	-
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	-	0	0
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	HNO ₃	-	0	0
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	11/2(COOH) ₂	-	2	-
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	HNO ₃	-	0	0
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	HNO ₃	0	-	-
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₇ H ₁₅	HNO ₃	-	2	-
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	HNO ₃	0	-	-

0 = kein Flecken pro Pflanze

1 = 1 bis 5 Flecken pro Pflanze

2 = 6 bis 10 Flecken pro Pflanze

3 = über 10 Flecken pro Pflanze.

A!: Prophylaktische Wirkung gegenüber Erysiphe polyphaga auf
Gurken durch Behandlung der Blätter.

Junge Gurkenpflanzen im einblättrigen Stadium werden mit jeweils die 500, 250 bzw. 125 ppm der Verbindung I-a enthaltenden wässrigen Lösung besprüht. Zur Kontrolle bleiben einige Pflanzen unbehandelt. Auf diese Pflanzen wird durch leichtes Reiben mit einem mit Erysiphe polyphaga stark infizierten Blatt Sporen dieses Pilzes übertragen, wobei diese künstliche Infektion am 4., 6. oder 8. Tag nach der Behandlung mit der Verbindung I-a erfolgt. Am 18. und am 34. Tag nach dieser Behandlung mit der Verbindung wird der Prozentsatz der vom Pilz angegriffenen Blattoberfläche sowohl bei den infizierten Blättern als auch bei den neu entwickelten Blättern bestimmt. Die Ergebnisse, die jeweils Mittelwerte von 5 Pflanzen darstellen, sind in Tabelle I' zusammengefaßt.

Tabelle I'

Beurteilung	18 Tage nach Behandlung mit Verbindung Ia						34 Tage nach Behandlung mit Verbindung Ia					
	Infiziert nach Tagen		4	6	8		4		6	8		
Infizierte Blätter (a) oder neu entwickelte Blätter (b)	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Konzentration der Verbindung Ia in der Sprühlösung unbehandelt	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
500 ppm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 ppm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
125 ppm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

B. Prophylaktische Wirkung gegen Erysiphe graminis auf Gerste
durch Behandlung des Bodens

Gerstenpflanzen werden durch Begießen mit jeweils 100 ml/
Pflanze einer wässrigen Lösung der Verbindung I-a begossen, die
in einer Konzentration von 1000, 100 oder 10 ppm vorliegt. Zur
Kontrolle werden gleiche Pflanzen mit der gleichen Wassermenge
begossen. Es wird eine natürliche Infektion dieser Pflanzen her-
vorgerufen, die normalerweise geschieht, wenn diese Pflanzen
in einem Glashaus neben infizierten Pflanzen gehalten werden.
16 Tage nach der Behandlung mit der vorgenannten Lösung wird
die Fleckenzahl auf den Blättern der Pflanzen bestimmt. Die Er-
gebnisse, die jeweils Mittelwerte von 5 Pflanzen darstellen,
sind in der Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

Verbindung Ia, mg/Pflanze	% Befall,
Kontrolle	100
100 mg	0
10 mg	0
1 mg	53

C. Therapeutische Wirkung gegenüber Erysiphe graminis auf
Gerste durch Behandlung der Blätter.

Von Erysiphe graminis befallene Gerstenpflanzen werden mit je-
weils einer wässrigen Lösung der Verbindung I-a in den nachfol-
gend angegebenen Konzentrationen besprüht. 16 Tage nach der Be-
handlung wird die Fleckenzahl pro Pflanze bestimmt. Die Ergeb-

nisse, die jeweils Mittelwerte von 5 Pflanzen darstellen, sind in der Tabelle III zusammengefaßt.

Tabelle III

Konzentration der Verbindung Ia in der Sprühlösung	% Befall
0	100
1 000 ppm	0
100 ppm	1,5
10 ppm	25

D. Prophylaktische Wirkung gegenüber *Podosphaera leuchotricha* auf Apfelsämlingen durch Besprühen

Ein Jahr alte Apfelsämlinge werden mit jeweils einer wäßrigen Lösung der Verbindung I-a in den nachfolgend angegebenen Konzentrationen besprüht. Die Pflanzen werden 1 Tag nach der Behandlung mit Sporen von *Podosphaera leuchotricha* künstlich infiziert und 36 Stunden inkubiert. 25 Tage nach der Behandlung mit der Verbindung I-a wird der Pilzbefall durch Bestimmen der Fleckenzahl beurteilt. Die Ergebnisse, die jeweils Mittelwerte von 2 Pflanzen darstellen, sind in der Tabelle IV zusammengefaßt.

Tabelle IV

Konzentration der Verbindung Ia in der Sprühlösung	% Befall
0	100
100 ppm	0
10 ppm	6

E. Wirkung gegenüber Thielaviopsis sp.

5 mm dicke Kartoffel- und Lauchscheiben werden jeweils in eine wässrige Lösung der Verbindung I-a in den nachfolgend angegebenen Konzentrationen getaucht. Anschließend werden die Scheiben in einer großen Kunststoffschale auf ein Filterpapier gelegt, und die Schale wird mit einem Glasdeckel bedeckt. Am gleichen Tag des Behandelns der genannten Scheiben mit der Verbindung I-a werden diese durch Besprühen mit einer konzentrierten Suspension von Sporen von Thielaviopsis sp. künstlich infiziert und dann bei Raumtemperatur inkubiert. 6 Tage später wird das Pilzwachstum auf den Scheiben durch Abschätzen der durch den Pilz befallenen Oberfläche beurteilt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle V zusammengefaßt.

Tabelle V

Konzentration der Verbindung I-a in der Testlösung, ppm	% Befall	
	Kartoffel	Lauch
0	100	100
1'000	0	0
100	0	0
10	0	42,8
1	11	100

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind auch gegenüber Pilzen wirksam, die gegenüber Menschen und Tieren pathogene Eigenschaften aufweisen. Beispielsweise sind diese Verbindungen gegenüber Pilzen, wie Microsporum canis, Trichophyton

mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Aspergillus fumigatus, Phialophora verucosa, Cryptococcus neoformans, Candida albicans und Candida tropicalis, wirksam. Die hervorragende Wirkung gegenüber Candida albicans wird nachstehend erläutert.

F. Wirkung der Verbindung Ia gegen Candidiasis im Kropf von Truthähnen.

14 Tage alte Truthähne werden durch Verabreichen einer Suspension, die 4×10^6 KBE (Kolonie bildende Einheiten) von Candida albicans enthält und unter Verwendung einer Sonde in den Kropf geführt, künstlich infiziert. Anschließend erhalten die Tiere entweder ihr normales Futter (Kontrolle) oder eine 125 ppm der Verbindung Ia enthaltende Heilnahrung. 2 Wochen später werden alle Truthähne getötet und mit den Kröpfen jeweils Kulturen angesetzt. Es wird die Anzahl der Candida-Kolonien pro Gramm des Kropfs festgestellt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle VI zusammengefaßt.

Tabelle VI

	Anzahl der Tiere	Anzahl der Candida- Kolonien pro g des Kropfes
Kontrolle	1	3 520 000
	2	848 700
	3	3 132 000
	4	1 909 000
Ia, 125 ppm	1	0
	2	247 200
	3	6 742

Aus der Tabelle VI ist ersichtlich, daß die Verbindung Ia bei einer Dosis von 125 ppm im Vergleich zu einem entsprechenden Blindversuch sehr wirksam ist.

G. Wirksamkeit der Verbindung Ia gegen Candidiasis in der Vagina von Ratten

Weibliche Ratten mit einem Körpergewicht von jeweils etwa 100 g werden ovariectomiert und hysterectomiert. Etwa 3 Wochen später erhielt jedes Tier wöchentlich eine subkutane Injektion von 100 mg Östradiolundecylat und wurde intravaginal mit einer 8×10^5 KBE von *Candida albicans* enthaltenden Suspension infiziert. Gruppen von jeweils 4 Ratten werden dann an 14 aufeinanderfolgenden Tagen entweder mit einem Lösungsmittel (PEG 200) oder mit der Verbindung Ia oral behandelt. Die verabreichte Dosis der Verbindung beträgt 40 mg/kg. Nach Ablauf der genannten 14 Tage wird jeweils von jedem Tier ein vaginaler Abstrich genommen und in einem Sabouraud-Agar-Medium kultiviert, das 20 IE/ml Penicillin und 40 µg/ml Streptomycin enthält. Anschließend wird die Anzahl an *Candida*-Kolonien gezählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle VII zusammengefaßt.

Tabelle VII

	Anzahl der Tiere	Tage nach der Behandlung	Beurteilung der Kultur				
			0	1	2	3	4
PEG 200	4	14	0	0	0	1	3
Ia	4	14	3	1	0	0	0

x) 0 = kein Wachstum 3 = >100 Kolonien
 1 = 1-25 Kolonien 4 = zahllose Kolonien
 2 = 26-100 Kolonien

Aus Tabelle VII ist ersichtlich, daß die Verbindung Ia sehr wirksam ist.

H. Wirksamkeit der Verbindung Ia gegen systemische Candidiasis bei Meerschweinchen

männliche Erwachsene/Meerschweinchen werden intravenös mit *Candida albicans* infiziert, die eine allgemeine systemische Candidiasis induzieren. Anschließend wird jeweils einer Gruppe von 7 der Meerschweinchen an 14 aufeinanderfolgenden Tagen entweder ein Lösungsmittel (PEG 200) oder die Verbindung Ia oral verabreicht. Die Dosis der Verbindung beträgt 40 mg/kg. 4 Tage nach dem letzten Behandlungstag werden alle Tiere getötet. Die Nieren der Tiere werden entnommen und gemäß G kultiviert. Anschließend wird die Anzahl an isolierten *Candida*-Kolonien pro g Niere gezählt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle VIII zusammengefaßt.

Tabelle VIII

	Anzahl der Tiere	Anzahl der Candida-Kolonien pro g Niere
PEG 200	1	182
	2	2 838
	3	25 220
	4	385
	5	19 800
	6	113.
	7	345
Ia	1	0
	2	18
	3	0
	4	0
	5	0
	6	53
	7	0

Aus der Tabelle VIII ist ersichtlich, daß die Verbindung Ia gegen eine starke systemische Mycose bei Meerschweinchen sehr wirksam ist.

Neben ihren antimikrobiellen Eigenschaften weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pflanzenwuchsregulierende Eigenschaften auf. Dabei kann in Abhängigkeit der Art der behandelten Pflanze und der verabreichten Dosis eine Anregung oder eine Verzögerung des Wachstums erfolgen. Insbesondere eignen sich diese Verbindungen zur Verzögerung des Pflanzenwachstum, besonders des Wachstums von Schößlingen, beispielsweise bei Tabakpflanzen. Unter diesen Umständen regen jedoch

diese Verbindungen auch das Pflanzenwachstum an.

Die pflanzenwuchsregulierenden Eigenschaften der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nachfolgend am Beispiel der Verbindung Ia erläutert.

I. Wachstumsregulierende Wirkung auf Tomatenpflanzen durch Behandlung des Bodens

3,5 bis 4 cm hohe junge Tomatenpflanzen werden in getrennten Töpfen gepflanzt. Jeder Topf wird mit einer Testlösung gegossen, welche die nachfolgend angegebene Menge der Verbindung Ia enthält. 28 Tage nach der Behandlung wird das Wachstum der Pflanzen durch Bestimmung ihrer Länge und ihres Gewichts beurteilt. Die Ergebnisse, die jeweils Mittelwerte von 5 Pflanzen darstellen, sind in der Tabelle IX zusammengefaßt.

Tabelle IX

Ia, mg pro Pflanze	Länge der Pflanzen, %	Gewicht der Pflanzen, %
ohne	100	100
10	114	118
1	127	134
0,1	122	116

J. Wachstumsregulierende Wirkung bei Gerste durch Behandeln
der Blätter

Junge Gerstenpflanzen im 3- bis 4-blättrigen Stadium werden mit die Verbindung Ia enthaltenden Lösungen, welche die nachfolgend angegebenen Konzentrationen aufweisen, besprüht.

24 Tage nach der Behandlung wird durch Bestimmen des Gewichts der Pflanzen die Wirkung auf deren Wachstum beurteilt. Die Ergebnisse, die jeweils Mittelwerte von 10 Pflanzen darstellen, sind in der Tabelle X zusammengefaßt.

Tabelle X

Konzentration der Verbindung Ia in der Testlösung	Gewicht der Pflanzen, %
keine	100
125	126
60	116

K. Wachstumsregulierende Wirkung auf Schößlinge von Tabakpflanzen

Tabakpflanzen der Varietät "Xanthi" werden im Treibhaus gezogen und im frühen Knospenstadium gestutzt. Nach 5 Tagen werden die Blätter mit einer wäßrigen Suspension der Verbindung Ia in einer Menge von 3 oder 1,5 kg der Verbindung pro ha besprüht. Jede Behandlung wird dreimal wiederholt. 12 Tage nach Beendung der Behandlung wird das nachfolgende Wachstum der Schößlinge beurteilt und mit dem Wachstum unbehandelter Tabakpflanzen verglichen. Die Verminderung des Wachstums der Schöß-

linge beträgt 100 % bei der Behandlung mit 3,0 kg der Verbindung pro ha und 90 % bei 1,5 kg pro ha.

L. Wachstumsverzögerung bei Sojabohnenpflanzen.

Sojabohnenpflanzen der Varietät "Hark" werden in der Gewächskammer bei einer Temperatur von 23°C, einer Bestrahlung mit 20 000 Lux und einer Tageslänge von 14 Stunden in Töpfen gezogen. Nachdem das dritte 3-blättrige Blatt sich entfaltet hat, werden die Pflanzen mit wäßrigen Suspensionen der Verbindung Ia mit Konzentrationen von 1000, 500, 100 oder 50 ppm besprüht. Nach 14 Tagen wird die Wachstumshemmung der behandelten Pflanzen im Vergleich zu unbehandelten Pflanzen beurteilt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle XI zusammengefaßt.

Tabelle XI

Konzentration der Verbindung Ia in der Suspension, ppm	Wachstumsverzögerung, %
1000	70
500	40
100	25
50	0
Kontrolle	0

Bei einer Konzentration von 1000 ppm wird eine intensivere grüne Farbe der Blätter beobachtet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Salze mit Säuren können in entsprechende Mittel mit antifungalen, antibakteriellen und wachstumsregulierenden Wirkungen überführt werden. Dazu können diese Verbindungen mit einem Lösungsmittel oder einem festen, halbfesten oder flüssigen Verdünnungsmittel oder Trägerstoff kombiniert werden. Bei Verwendung von entsprechenden Lösungsmitteln oder Verdünnungsmitteln werden Emulsionen, Suspensionen oder Salben erhalten. Es können auch Seifen, oberflächenaktive Verbindungen und spezielle Dispersionsmittel verwendet werden, wobei die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen auch zusammen mit anderen Verbindungen mit arachniziden, insektiziden, oviziden, fungiziden und/oder bakteriziden Wirkungen sowie mit inaktiven Hilfsstoffen eingesetzt werden können.

Feste Trägerstoffe, die zur Herstellung entsprechender Mittel in Pulverform verwendet werden können, sind beispielsweise verschiedene inerte, poröse und pulverförmige anorganische oder organische Stoffe, wie Tricalciumphosphat, Calciumcarbonat (in Form von weiterbehandeltem Kalk oder Kalkstein), Kaolin, Ziegelerde, Bentonit, Talcum, Kieselgur, Borsäure, pulverförmiger Kork und Holzmehl, sowie feinpulverige Stoffe pflanzlichen Ursprungs.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden mit den vorgenannten Trägerstoffen gemischt, wobei beispielsweise die Komponenten miteinander vermahlen werden oder der Trägerstoff mit einer Lösung des Wirkstoffs in einem leicht flüchtigen Lö-

sungsmittel versetzt wird und anschließend das Lösungsmittel durch Erhitzen oder Absaugen entfernt wird. Werden benetzbare und/oder dispergierende Stoffe zugesetzt, können die dabei erhaltenen pulverförmigen Gemische leicht mit Wasser benetzt und in Suspensionen überführt werden.

Werden inerte Lösungsmittel zur Herstellung eines flüssigen Mittels verwendet, so sollen diese Lösungsmittel schwer trennbar, möglichst geruchlos und gegenüber Menschen, Säugetieren und Pflanzen ungiftig sein. Entsprechende Lösungsmittel sind hochsiedende Öle, beispielsweise Pflanzenöle, und niedrigsiedende Lösungsmittel mit einem Flammpunkt von mindestens 30°C, wie Polyäthylenglykol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid und hydratische sowie alkylierte Naphthalinderivate. Es können auch Gemische von Lösungsmitteln verwendet werden. Die Lösungen werden in üblicher Weise hergestellt, gegebenenfalls in Anwesenheit von Lösungsvermittlern. Andere flüssige Formen der die genannten Verbindungen enthaltenden Mittel sind Emulsionen oder Suspensionen des Wirkstoffs in Wasser oder einem entsprechenden Lösungsmittel oder auch Konzentrate des Wirkstoffs zur Herstellung solcher Emulsionen, die dann auf die gewünschte Konzentration eingestellt werden können. Dazu wird beispielsweise der Wirkstoff mit einem Dispersionsmittel oder Emulgiermittel gemischt. Der Wirkstoff kann auch in einem entsprechenden inerten Lösungsmittel gelöst oder dispergiert und gleichzeitig oder nachfolgend mit einem Dispersions- oder Emulgiermittel gemischt werden.

Zur Herstellung der genannten Mittel können auch halbfeste Trägerstoffe mit salbenartiger, pastenartiger oder wachsartiger Konsistenz verwendet werden, in welche der Wirkstoff eingearbeitet wird, gegebenenfalls in Anwesenheit von Lösungsmittlern und/oder Emulgatoren. Ein spezielles Beispiel für derartige Trägerstoffe ist Vaseline.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in entsprechende Mittel in Form eines Aerosols überführt werden. Dazu wird der Wirkstoff gelöst oder dispergiert, gegebenenfalls in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels, wie Difluordichlormethan, als flüssigem Trägerstoff, der bei Umgebungsdruck bei einer Temperatur unterhalb der Raumtemperatur siedet. Bei dieser Zubereitung werden unter Druck Lösungen erhalten, die beim Sprühen Aerosole ergeben und zur Bekämpfung von Pilzen und Bakterien, beispielsweise in geschlossenen Kammern und Lagerräumen, sowie zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Pflanzen besonders geeignet sind.

Die auf eine der vorstehenden Arten erhaltenen Mittel können beispielsweise durch Zerstäuben, Berieseln, Sprühen, Bürsten, Tauchen, Streichen oder Imprägnieren angewandt werden. Die Wirkstoffe sind auch noch in hoher Verdünnung sehr wirksam. Beispielsweise sind noch Konzentrationen des Wirkstoffs von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des Mittels, bei der Bekämpfung von Pilzen oder Bakterien wirksam. Es können jedoch auch höhere Konzentrationen eingesetzt werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Teile beziehen sich auf das Gewicht, soweit nichts anderes angegeben ist.

B e i s p i e l 1

Ein auf eine Temperatur von 0°C abgekühltes Gemisch von 30 Teilen 1-(4-Amino-2-methoxyphenyl)-äthanon in 360 Teilen konzentrierter Salzsäure, 75 Teilen Wasser und 30 Teilen Essigsäure wird unter Röhren mit einer Lösung von 17,25 Teilen Natriumnitrit in 200 Teilen Wasser diazotiert. Nach 30minütigem Röhren bei der genannten Temperatur wird das Reaktionsgemisch unter Röhren in eine Lösung von 30 Teilen Kupfer(I)-chlorid in 240 Teilen konzentrierter Salzsäure gegossen. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch zweimal mit 2,2'-Oxybispropan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden der Reihe nach mit Wasser, einer verdünnten Natriumhydroxidlösung und erneut zweimal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute 28 Teile (76 % d.Th.) 1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-äthanon vom F. 55°C.

B e i s p i e l 2

Ein Gemisch von 78,8 Teilen 2-Brom-1-(4-brom-2-methylphenyl)-1-äthanon und 200 Teilen Butanol wird unter Röhren mit 3 Teilen 4-Methylbenzolsulfonsäure und 225 Teilen Benzol versetzt. Anschließend werden tropfenweise 33,5 Teile 1,2-Äthandiol zugegeben. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird das Gemisch 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß und unter Verwendung eines Wasserabscheiders erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch

eingedampft. Der Rückstand wird in 2,2'-Oxybispropan gelöst, und die erhaltene Lösung wird mit 15 Teilen konzentrierter Natriumhydroxidlösung gerührt. Nach dem Trennen der entstandenen Schichten wird die wäßrige Schicht mit 2,2'-Oxybispropan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, filtriert und eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 50,5 Teile 2-(Brommethyl)-2-(4-brom-2-methylphenyl)-1,3-dioxolan vom F. 86°C.

B e i s p i e l 3

Gemäß Beispiel 2, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge des entsprechenden 1-Aryl-2-brom-1-äthanon anstelle von 2-Brom-1-(4-brom-2-methylphenyl)-1-äthanon, werden die nachfolgenden Verbindungen erhalten.

4-/2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan-2-yl/-benzonitril, F. 92,4°C;
2-(Brommethyl)-2-(2-naphthalenyl)-1,3-dioxolan; F. 64°C.

B e i s p i e l 4

57 Teile 1-(5-Chlor-2-thienyl)-1-äthanon werden bei einer Temperatur von 50°C in 220 Teilen 1,2-Äthandiol gelöst. Die Lösung wird während 1 Stunde unter Röhren tropfenweise mit 64 Teilen Brom versetzt, ohne von außen zu erhitzen. Nach einstündigem Röhren bei Raumtemperatur werden 4 Teile 4-Methylbenzolsulfinsäure und 360 Teile Benzol zugegeben. Das gesamte Gemisch wird gerührt und 16 bis 18 Stunden unter Verwendung eines Wasserabscheidens unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reak-

tionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird in 2,2'-Oxybis-propan aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird der Reihe nach einmal mit verdünnter Natriumhydroxidlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, filtriert, eingedampft und destilliert. Ausbeute 73,3 Teile (64,5 % d.Th.) 2-(Brommethyl)-2-(5-chlor-2-thienyl)-1,3-dioxolan vom Kp. 125 bis 127°C/0,1 Torr.

B e i s p i e l 5

Gemäß Beispiel 4, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge des entsprechenden 1-Aryl-1-äthanons anstelle/1-(5-Chlor-2-thienyl)-1-äthanon, werden die nachfolgenden Verbindungen erhalten:

2-(Brommethyl)-2-(9H-fluoren-2-yl)-1,3-dioxolan; F. 90°C;
2-(Brommethyl)-2-(3-brom-4-methylphenyl)-1,3-dioxolan,
Kp. 126 bis 130°C/0,1 Torr;
2-(Brommethyl)-2-(4-jodphenyl)-1,3-dioxolan, F. 74°C
2-(Brommethyl)-2-(4-chlor-2-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan,
F. 110°C;
2-(Brommethyl)-2-(2,4-dibromphenyl)-1,3-dioxolan; F. 96°C.

B e i s p i e l 6

A. Eine Lösung von 2,3 Teilen Natrium in 120 Teilen Methanol wird mit 6,9 Teilen eines Gemisches von 1H-1,2,4-Triazol und 150 Teilen Dimethylformamid versetzt. Anschließend wird das Methanol bei Umgebungsdruck abdestilliert, bis die Temperatur des Gemisches 130°C erreicht. Dann werden 25 Teile 2-(Bromme-

2551560

thyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-1,3-dioxolan zugegeben. Das Gemisch wird gerührt, 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und nach Behandeln mit Aktivkohle aus Diisopropyläther umkristallisiert. Ausbeute 12 Teile 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazol vom F. 109,9°C.

B. 6 Teile der gemäß A erhaltenen Verbindung werden in 2,2'-Oxybispropan als Lösungsmittel in das entsprechende Nitrat überführt. Nach dem Abkühlen des Gemisches wird das Salz abfiltriert und zweimal aus 2-Propanon umkristallisiert. Ausbeute 3 Teile des entsprechenden Nitrats vom F. 172,7°C.

C. 6 Teile der gemäß A erhaltenen Verbindung werden in 2,2'-Oxybispropan als Lösungsmittel in das entsprechende Sulfat überführt. Das gebildete Sulfat wird abfiltriert und aus 2-Propanol umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wird abfiltriert, nach Behandeln mit Aktivkohle aus Äthanol umkristallisiert und getrocknet. Ausbeute 6 Teile des entsprechenden Sulfats vom F. 207,1°C.

B e i s p i e l 7

Eine Lösung von 2,3 Teilen Natrium in 80 Teilen Methanol wird unter Röhren mit 6,9 Teilen 1H-1,2,4-Triazol und einem Gemisch von 2 Teilen Natriumjodid und 100 Teilen N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Methanol wird unter Umgebungsdruck abdestilliert, bis die Temperatur des Reaktionsgemisches 130°C erreicht. Dann

609821/1003

werden 34,4 Teile 2-(Brommethyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan zugegeben und das Gemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in Wasser gegossen, und das erhaltene Gemisch wird zweimal mit Diisopropyläther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und dann mit einem Überschuß an konzentrierter Salpetersäure versetzt. Das rohe Nitrat wird abfiltriert und aus einem Gemisch von 2-Propanol und Diisopropyläther umkristallisiert. Ausbeute 15 Teile 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazolnitrat vom F. 137,8°C.

B e i s p i e l 8

Eine aus 2,8 Teilen Natrium und 48 Teilen Methanol erhaltene Lösung von Natriummethoxid wird unter Rühren mit 8,3 Teilen 1H-1,2,4-Triazol versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 135 Teile N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach dem Abdestillieren des Methanols aus dem Gemisch wird dieses mit einem Gemisch von 24,3 Teilen 2-(Brommethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolan und 3 Teilen Kaliumjodid versetzt und dann 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wird es in Wasser gegossen. Durch Reiben an der Gefäßinnenwand fällt ein Produkt aus. Dieses wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem Gemisch von Äthanol und 2,2'-Oxybispropan (1 : 5 Volumteile) umkristallisiert. Ausbeute 10,9 Teile (43,7 % d.Th.) 1-(2-Phenyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol vom F. 127,3°C.

B e i s p i e l 9

Gemäß Beispiel 8, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge des entsprechenden 2-Aryl-2-(brommethyl)-1,3-dioxolans anstelle/2-(Brommethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolan, werden die nachfolgenden Verbindungen erhalten:

1-2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol,
F. 160,1°C;

1-2-(3-Chlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol,
F. 113,9°C;

1-2-(4-Bromphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol,
F. 135,9°C;

1-2-(3-Methylphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol,
F. 105,4°C;

1-2-(3-Bromphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol,
F. 115,4°C;

1-2-(3-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol,
F. 154,1°C.

B e i s p i e l 10

Eine aus 1,6 Teilen Natrium und 48 Teilen Methanol erhaltene Lösung von Natriummethoxid wird unter Rühren mit 4,9 Teilen 1H-1,2,4-Triazol versetzt. Nach 1ständigem Rühren bei Raumtemperatur werden zu dem Gemisch 135 Teile N,N-Dimethylformamid gegeben. Das Methanol wird bei Umgebungsdruck abdestilliert, bis die Temperatur des Reaktionsgemisches 130°C erreicht. Dann wird das Gemisch schrittweise mit 17,4 Teilen 2-(Brommethyl)-2-(2,3,4-trichlorphenyl)-1,3-dioxolan und 3 Teilen Kaliumjodid

versetzt und 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Beim Reiben an der Gefäßinnenwand fällt ein Produkt aus, das abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Das Produkt wird in Trichlormethan gelöst und an einer mit Kieselgel beschickten Säule unter Verwendung von 5 % Methanol enthaltenden Trichlormethan als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das Laufmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von 2,2'-Oxybispropan und Methanol (9 : 1 Volumteile) umkristallisiert. Ausbeute 9,3 Teile (55,5 % d. Th.) 1-/2-(2,3,4-Trichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol vom F. 181,4°C.

B e i s p i e l 11

Gemäß Beispiel 10, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die nachfolgenden Verbindungen erhalten:

1-/2-(9H-Fluoren-2-yl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol, F. 186,8°C;

1-/2-(5-Chlor-2-thienyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol, F. 117,4°C;

1-/2-(3-Brom-4-methylphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol, F. 120,7°C;

1-/2-(4-Brom-2-methylphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol, F. 148,1°C;

1-/2-(4-Chlor-2-methylphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol, F. 147,9°C.

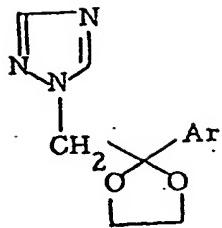
2551560

B e i s p i e l 12

Eine aus 2,8 Teilen Natrium und 56 Teilen Methanol erhaltene Lösung von Natriummethoxid wird unter Rühren mit einem Gemisch von 8,3 Teilen 1H-1,2,4-Triazol und 135 Teilen N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Methanol wird unter Umgebungsdruck abdestilliert, bis die Temperatur des Reaktionsgemisches 130°C erreicht. Dann werden zu dem Gemisch 27,8 Teile 2-(Brommethyl)-2-(2-chlorphenyl)-1,3-dioxolan und 3 Teile Kaliumjodid gegeben. Nach 6stündigem Rühren unter Rückfluß wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, in Wasser gegossen und dreimal mit 1,1'-Oxybisäthan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 4-Methyl-2-pentanon in das entsprechende Oxalat überführt. Das Oxalat wird abfiltriert und aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Ausbeute 16 Teile 1-[2-(2-Chlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazoloxalat vom F. 156,5°C.

B e i s p i e l 13

Gemäß Beispiel 12, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die nachfolgenden Oxalate der nachstehend angegebenen 1,2,4-Triazolderivate erhalten:



Ar	Salz	F.
2-Br-C ₆ H ₄	(COOH) ₂	172.1 °C
3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	155.6 °C
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	177.1 °C
4-F-C ₆ H ₄	(COOH) ₂	185.5 °C
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	151.2 °C
4-Cl-C ₆ H ₄	(COOH) ₂ · H ₂ O	169.1 °C
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	187.1 °C
2-Naphthalenyl	(COOH) ₂	175 °C
2, 5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	(COOH) ₂	173.7 °C
4-CN-C ₆ H ₄	(COOH) ₂	186.3 °C
3, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	(COOH) ₂	182.2 °C
2-Thienyl	(COOH) ₂	144.5 °C
2, 4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	(COOH) ₂	190.3 °C

B e i s p i e l 14

Eine aus 2,3 Teilen Natrium und 48 Teilen Methanol erhaltene Lösung von Natriummethoxid wird unter Rühren mit 6,9 Teilen 1H-1,2,4-Triazol versetzt. Nach 30minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden zu dem Gemisch 135 Teile N,N-Dimethylformamid gegeben. Dann wird das Methanol unter Umgebungsdruck abdestilliert, bis die Temperatur des Gemisches 130°C erreicht. Anschließend wird das Gemisch schrittweise mit 3 Teilen Kaliumjodid und 16,4 Teilen 2-(Brommethyl)-2-(o-methoxyphenyl)-1,3-

dioxolan versetzt und 18 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, und die erhaltene Lösung wird dreimal mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden viermal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird an einer mit Kieselgel beschickten Säule unter Verwendung von 5 % Methanol enthaltendem Trichlormethan als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das Laufmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in 4-Methyl-2-pentanon in das entsprechende Oxalat überführt. Das Oxalat wird abfiltriert und aus einem Gemisch von 2-Propanon und 2,2'-Oxybispropan (2 : 1 Volumteile) umkristallisiert. Ausbeute 5,5 Teile (26 % d. Th.) 1- $\sqrt{2}$ -(2-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazoloxalat vom F. 166,4°C.

B e i s p i e l 15

Gemäß Beispiel 14, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge der entsprechenden Ausgangsverbindung, werden die nachfolgenden Salze erhalten:

1- $\sqrt{2}$ -(4-Jodphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazoloxalat, F. 169,8°C;

1- $\sqrt{2}$ -(3,5-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazoloxalat, F. 204,4°C;

1- $\sqrt{2}$ -(2,3-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazoloxalat, F. 188,4°C;

1- $\sqrt{2}$ -(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazoloxalat, F. 173,2°C;

1- $\sqrt{2}$ -(2,4,5-Trichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-

1,2,4-triazoloxalat, F. 178,4°C;

1- $\sqrt{2}$ -(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-

1,2,4-triazoloxalat, F. 188,2°C.

B e i s p i e l 16

Ein Gemisch von 9,5 Teilen 1H-1,2,4-Triazol und 225 Teilen N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren portionsweise mit 4,2 Teilen einer 78prozentigen Dispersion von Natriumhydrid versetzt.

Nachdem das Rühren bis zur Beendigung der Schaumbildung fortgesetzt worden ist, werden zu dem Gemisch 16 Teilen 2-(Brommethyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan gegeben.

Das Gemisch wird 5 Stunden unter Rückfluß gerührt, dann abgekühlt und in Wasser gegossen. Das Gemisch wird dreimal mit 2,2'-Oxybispropan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft.

Der Rückstand wird an einer mit Kieselgel beschickten Säule unter Verwendung von 2 ; Methanol enthaltendem Trichlormethan als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Die erste Fraktion wird aufgefangen, und deren Laufmittel wird abdestilliert.

Der Rückstand wird in 2,2'-Oxybispropan in das entsprechende Nitrat überführt. Das Nitrat wird abfiltriert und aus einem Gemisch von 2-Propanon und Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 8,2 Teile (45 % d. Th.) 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-Dichlorphenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazolnitrat vom F. 132,6°C.

B e i s p i e l 17

Eine aus 3,8 Teilen Natrium und 40 Teilen Methanol erhaltene

Lösung von Natriummethoxid wird unter Rühren mit 11,5 Teilen

1H-1,2,4-Triazol und 225 Teilen N,N-Dimethylformamid versetzt.

Dann wird das Methanol aus dem Gemisch abdestilliert, bis die
des Gemisches Temperatur/150°C erreicht. Nach Zugabe von 19 Teilen
2-(Brommethyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-4-äthyl-1,3-dioxolan wird
das Gemisch 4 Stunden unter Rückfluß gerührt, dann abgekühlt
und in Wasser gegossen. Das Gemisch wird dreimal mit 2,2'-Oxy-
bispropan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Was-
ser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rück-
stand wird an einer mit Kieselgel beschickten Säule unter Ver-
wendung von 2 % Methanol enthaltendem Trichlormethan als Lauf-
mittel chromatographisch gereinigt. Die erste Fraktion wird
aufgefangen, und deren Laufmittel wird eingedampft. Der Rück-
stand wird in 2,2'-Oxybispropan in das entsprechende Nitrat
überführt. Das Nitrat wird abfiltriert und aus einem Gemisch
von 4-Methyl-2-pentanon und 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert.
Ausbeute 10,5 Teile (49 % d. Th.) 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-
äthyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl/1H-1,2,4-triazolnitrat vom
F. 119,8°C.

B e i s p i e l 18

Gemäß Beispiel 17, jedoch unter Einsatz der äquivalenten Mengen
der Ausgangsverbindungen werden die nachfolgenden Salze erhalten:

1-/4-Butyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/1H-
1,2,4-triazolesesquioxalat, F. 111,6°C;
1-/2-(2,4-dichlorphenyl)-4-pentyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/1H-
1,2,4-triazolnitrat, F. 130,3°C;

1- \bar{Z} -(2,4-Dichlorphenyl)-4-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1H-1,2,4-triazolnitrat, F. 106,2°C;
1- \bar{Z} -(2,4-Dichlorphenyl)-4-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1H-1,2,4-triazolnitrat, F. 96,8°C;
1- \bar{Z} -(2,4-Dichlorphenyl)-4-octyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1H-1,2,4-triazolnitrat, F. 110,6°C.

B e i s p i e l 19

Gemäß Beispiel 6A, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge des entsprechenden 2-(Brommethyl)-2-aryl-1,3-dioxolans anstelle 2-(Brommethyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-1,3-dioxolan, werden die nachfolgenden Verbindungen erhalten:

1- \bar{Z} -(2,4,6-Trichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol;
1- \bar{Z} -(2,6-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol;
1- \bar{Z} -(2-Chlor-4-methylphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol.

B e i s p i e l 20

Gemäß Beispiel 7 können Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden, in der Z die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ oder $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ bedeutet. Dabei werden durch Einsatz des entsprechenden 2-Aryl-2-(brommethyl)-4-methyl-1,3-dioxolans oder 2-Aryl-2-(brommethyl)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolans die nachfolgenden Verbindungen in Form ihrer Nitrate erhalten:

1-(4-Methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol;
1-/2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-
1,2,4-triazol;
1-/2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-
1,2,4-triazol;
1-/4-Methyl-2-(4-methylphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-
1,2,4-triazol;
1-/2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-
1,2,4-triazol;
1-/4,5-Dimethyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-
1H-1,2,4-triazol;
1-(4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-
triazol;
1-/2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-
1,2,4-triazol.

B e i s p i e l 21

Gemäß Beispiel 6A können Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden, in der Z die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ bedeutet. Bei Einsatz einer äquivalenten Menge des entsprechenden 2-Aryl-2-(brommethyl)-1,3-dioxans als Ausgangsverbindung werden die nachfolgenden Verbindungen erhalten:

1-(2-Phenyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol;
1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-
triazol;
1-/2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol;
1-/2-(4-Methylphenyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol;
1-/2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol;

1- $\sqrt{2}$ -(2-Thienyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazol;
1- $\sqrt{2}$ -(2-Naphthyl)-1,3-dioxan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazol.

B e i s p i e l 22

Mit den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden eine Suspension, ein Stäubepulver, eine Lösung und eine Salbe hergestellt, die sich zur Bekämpfung von Pilzen oder Bakterien eignen.

A. Suspension

1- $\sqrt{2}$ -(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl-methyl-1H-1,2,4-triazol	1 kg
Technisches Xylol	2 Liter
oberflächenaktive Verbindung	350 ml
Verdünnung bis zur gewünschten Konzentration des Wirkstoffs	Wasser

B. Stäubepulver

20 Teile 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazol werden mit 360 Teilen Talcum in einer Kugelmühle vermahlen. Das Gemisch wird dann mit 8 Teilen Olein und nach weiterem Mahlen mit 4 Teilen gelöschem Kalk versetzt. Das erhaltene Pulver kann gut verstäubt werden und weist gute Haftungseigenschaften auf.

C. Lösung

5 Teile 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-1,2,4-triazol werden in 95 Teilen alkyliertem Naphthalin gelöst.

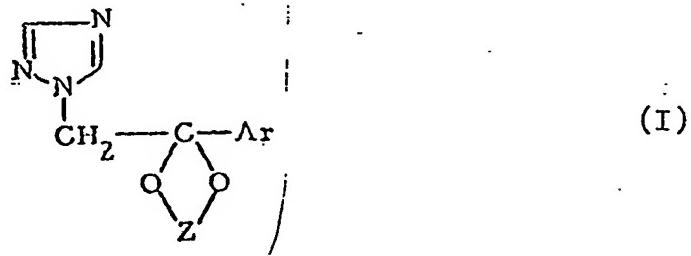
D. Salbe

10 Teile 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-1,2,4-triazol wird in einem erwärmten flüssigen Gemisch von 400 Teilen Polyäthylenglykol 400 und 590 Teilen Polyäthylen-glykol 1500 gelöst. Die Lösung wird bis zum Abkühlen gerührt, wobei eine Salbe gebildet wird.

Patentansprüche

(1) 1-(β -Aryl)-äthyl-1H-1,2,4-triazolketale der allgemeinen

Formel I



in der Z die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)$ - oder $-\text{CH}_2\text{-CH(alkyl)}$ - bedeutet, wobei Alkyl einen unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, und Ar eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome, Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cyano- oder Nitrogruppen substituierte Phenylgruppe, eine Thienyl-, Halogenthienyl-, Naphthyl- oder Fluorenylgruppe bedeutet, und ihre Salze mit Säuren.

2. 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethy/-1H-1,2,4-triazol.

3. 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethy/-1H-1,2,4-triazol.

4. 1-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-äthyl-1,3-dioxolan-2-ylmethy/-1H-1,2,4-triazol.

5. 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol.

6. 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-pentyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Metallsalz von 1H-1,2,4-Triazol der Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



darstellt
in der Y ein Halogenatom/sowie Z und Ar die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls das erhaltene Gemisch der optischen Isomeren spaltet und/oder gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer Säure in ein Salz überführt.

8. Fungizide Mittel, bestehend aus mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 und üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Hilfsstoffen.

9. Pflanzenwuchsregulierende Mittel, bestehend aus mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 und üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Hilfsstoffen.

609821/1003